

Reinhold Kerbl, Karl Reiter, Lucas Wessel

Referenz Pädiatrie

Bernhard Stier

Klinefelter-Syndrom

Bernhard Stier

Steckbrief

Beim Klinefelter-Syndrom (KS) handelt es sich um die am häufigsten vorkommende geschlechtschromosomale Aneuploidie. Es liegt eine numerische Chromosomenaberration vor, meist 47,XXY. Häufige Befunde sind Hypogonadismus mit kleinen/festen Hoden (ca. 1–5ml) bzw. Kryptorchismus, Hochwuchs, verzögerte Pubertät, Gynäkomastie und Fertilitätsstörungen. Diese Befunde sind allerdings sehr variabel. Es besteht außerdem ein erhöhtes Risiko für Autoimmunerkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2, Hypothyreoidismus, Osteoporose und Depressionen.

Aktuelles

- Ein für die frühzeitige Diagnose bzw. engmaschigere Kontrollen wichtiger Hinweis ergibt sich aus der Studie einer italienischen Arbeitsgruppe [8]:
  - Ihre kürzlich durchgeführte Untersuchung zeigte, dass während der Mini-Pubertät von Säuglingen mit KS die Serumspiegel von FSH und LH signifikant höher waren als in den Kontrollen ($p<0,05$), ebenso wie Inhibin B und Testosteron (jeweils $p<0,0001$ bzw. $p<0,005$).
  - Es wurden keine signifikanten Unterschiede in Größe, Gewicht, Hodenvolumen und Penislänge gefunden.
- Auf längere Sicht sollte vor diesem Hintergrund auch ein Screening diskutiert werden, da die Diagnose eines KS nach wie vor zu selten frühzeitig gestellt wird.

Synonyme

- Klinefelter-Syndrom
- XXY-Klinefelter-Syndrom
- 47-XXY-Klinefelter-Reifenstein-Albright-Syndrom
- Klinefelter syndrome
- XXY syndrome
- 47-XXY syndrome

Keywords

- Klinefelter-Syndrom
- testikuläre Spermienextraktion
- testikuläre Störung der Geschlechtsentwicklung
- 48,XXXY-Syndrom

Definition

Beim Klinefelter-Syndrom liegt eine numerische Chromosomenaberration (Aneuploidie) der Geschlechtschromosomen vor, die bei Jungen bzw. Männern auftritt. Jungen mit diesem Syndrom besitzen, abweichend vom üblichen männlichen Karyotyp (46,XY), ein zusätzliches X-Chromosom in allen (47,XXY) oder einem Teil der Körperzellen (Mosaik 47,XXY/46,XY).

Epidemiologie

Häufigkeit

- Einer von etwa 500–600 Männern ist Träger des 47,XXY-Karyotyps (0,1–0,2%).
- Man nimmt an, dass nur 25–30% der Patienten mit Klinefelter-Syndrom während ihres Lebens diagnostiziert und nur weniger als 10% vor der Pubertät entdeckt werden.
- Unterklassen von KS [9]:
    - klassische 47,XXY-Form, etwa 80–90% der Fälle
    - höhergradige Aneuploidien (48,XXXY, 49,XXXXY oder 48,XXYY)
    - Mosaikismen (hauptsächlich 47,XXY/46,XY)
    - strukturell abnormale X-Chromosomen (z.B. 47,iXq,Y)
- Bei infertilen Männern findet sich in ca. 4% der Fälle ein KS. Diese Prävalenz steigt auf 6% bei einer Spermienanzahl <10 Million/Ejakulat bzw. auf 10–15% bei nicht obstruktiver Azoospermie [9].

Altersgipfel

- schon embryonal

Geschlechtsverteilung

- Die Erkrankung betrifft nur das männliche Geschlecht.

Prädisponierende Faktoren

- Alter der Eltern bei der Zeugung

Ätiologie und Pathogenese

- Das überzählige X von KS stammt zu 50% aus der väterlichen Non-Disjunction der Geschlechtschromosomen während der Meiose.
- Die restlichen 50% stammen von mütterlicher Non-Disjunction während der Meiose I oder II, oder während der frühen postzygotischen mitotischen Teilungen.
- Ein Zusammenhang der Häufigkeit von KS mit zunehmendem mütterlichem Alter kann auf mütterliche Meiose-I-Fehler zurückgeführt werden.
- Eine Assoziation von väterlich abgeleiteten 47,XXY mit dem Alter des Vaters wurde ebenso beschrieben [9].

Symptomatik

- KS ist mit einer Hodenfehlfunktion verbunden, die sehr häufig zu Hypogonadismus und/oder Unfruchtbarkeit führt.
- Die klassische Beschreibung des erwachsenen Manns mit KS umfasst:
    - primäres Hodenversagen mit kleinen Hoden (ca. 1–5ml)
    - hypergonadotroper Hypogonadismus
    - Gynäkomastie
    - Unfruchtbarkeit (meist Azoospermie)
    - spärliche Körperbehaarung

    - verlängerte Körperlänge in Bezug auf die von den Eltern abgeleitete Zielgröße
    - erhöhtes Risiko für Osteoporose, metabolisches Syndrom und psychosoziale Störungen
- Mit Ausnahme kleiner Hoden wurden keine konsistenten klinischen Merkmale oder spezifischen Anomalien unabhängig vom Alter identifiziert.
- Das phänotypische Spektrum ist extrem breit und die wichtigsten klinischen Merkmale sind im Säuglings- und Kindesalter nicht vorhanden und können erst nach Beginn der Pubertät sichtbar werden.
- Die Kohorte der Männer mit KS zeigt eine erhöhte Morbidität und Mortalität im Vergleich zur allgemeinen männlichen Bevölkerung.

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- KS ist keine klinische Diagnose. Nur eine Minderheit von Patienten zeigt den typischen klinischen Phänotyp.
- Die große Variabilität und insbesondere das Vorkommen mit milden klinischen Merkmalen führt oft zu diagnostischen Verzögerungen oder Nichtdiagnosen.
- Es wird geschätzt, dass 50–75% der Männer mit KS nie eine Diagnose erhalten.
    - Um die Diagnoserate zu erhöhen, wurde ein Screening aller männlichen Neugeborenen vorgeschlagen und wird aktuell vermehrt diskutiert.
    - Darüber hinaus wird empfohlen, Patienten mit KS und/oder ihren Eltern eine genetische Beratung anzubieten.
    - Eine pränatale Beratung sollte nicht direktiv sein [9].
- Klinische Untersuchung/Tanner-Stadien/BMI, Knochenalter, Ultraschall, Genitalstatus und Hodenvolumen und eine gute Dokumentation des Wachstumsverlaufs, Riechprobe (z.B. Gewürznelken) (Abgrenzung zum Kallmann-Syndrom) und Knochenalterbestimmung sind bei jedem noch so geringen Verdacht auf ein KS erforderlich.
- Bei KS können Hodendegeneration und abnormale Hodenfunktion während der fetalen Lebensphase beginnen und sich mit zunehmendem Alter verschlechtern, aber es gibt keine zuverlässigen Daten zur Ultraschallbildgebung der Hoden bei Kindern mit KS.
- Einige Jungen mit KS zeigen klinische Anzeichen eines intrauterinen Hypogonadismus, wie Kryptorchismus, reduzierte Penislänge und Hodenvolumen.
- Jungen mit KS erfüllen selten die Kriterien für einen Mikropenis (<−2,5SD), obwohl eine Studie eine Prävalenz von 17% ergab.
- Bei ansonsten gesunden Patienten mit Hodenversagen und Mikropenis ist die Testosterontherapie im Säuglingsalter weithin akzeptiert [9].
- Das diagnostische Vorgehen ist in Abb. 240.1 skizziert, die wichtigsten zu testenden Parameter in Abb. 240.2.

Geburt[1] *	Kindheit und vor der Pubertät[1]	Pubertät[2]	Erwachsensein[3]
klinisch unauffällig ↓ **Symptome:** *Mini-Pubertät von Säuglingen mit KS: LH, FSH, InhibinB und Testosteron signifikant erhöht	klinisch unauffällig ↓ **Symptome:** einige, unspezifische Anzeichen: – reduzierte Hoden – Sprach-und Lern-schwierigkeiten	klinisch nachweisbar ↓ **Symptome:** einige, unspezifische Anzeichen (außer bei kleinen, festen Hoden): – Beginn der Pubertät, dann Stillstand – vermindertes Hodenwachstum → sistiert → kleine feste Hoden	vollständiges Syndrom ↓ **Symptome:** einige, unspezifische Anzeichen (außer bei kleinen, festen Hoden), aber spezifisch in ihrer Kombination: – Unfruchtbarkeit (Azoospermie, schwere Oligozoospermie) – Hodenhypotrophie (< 5 ml) – Osteopenie/Osteoporose – Adipositas, erhöhter Anteil an Fett-/Magermasse – metabolisches und CVD-Risiko – psychosexuelle und soziale Probleme (z.B. Aufmerksamkeitsdefizit → Verwechslung mit ADHS möglich) – Neoplasien (hämatologische Erkrankungen, extragonadale Keimzelltumore, Leydigzell-Tumore) – Autoimmunerkrankungen – ophthalmologische Probleme (Netzhautfunktions-störung, beeinträchtigtes Tag-/Nachtsehen) – Zahnprobleme (Taurodontismus, Karies) – Herzrhythmusstörungen (verkürzte QTc-Zeit) – Thromboserisiko
keine, unregelmäßigen bzw. unspezifische Anzeichen: – Kryptorchismus – Mikropenis (selten)	– Verhaltensauffälligkeiten, soziale und psychische Schwierigkeiten – erhöhtes Verhältnis zwischen Fett-und Muskel-masse – lange Beine und hohe Statur		
		– Anzeichen von Hypogonadismus – hypergonadotroper Hypogonadismus/kompensierter Hypogonadismus – Gynäkomastie	**Ca. 50–75% der Männer mit KS erhalten nie eine entsprechende Diagnose.**

Abb. 240.1 Klinefelter-Syndrom.

Diagnostisches Vorgehen nach der European Society of Endocrinology [9]. Zufällige Diagnose bei pränataler Untersuchung möglich. [1]sehr frühe Diagnose möglich, [2]frühe Diagnose, [3]späte Diagnose.

Klinik	Säuglings-und Kindesalter	Pubertät und Adoleszenz
Kryptorchismus	– nach den aktuellen Leitlinien behandeln	– (wird im ersten Lebensjahr diagnostiziert und behandelt)
körperliche Untersuchung*	– mindestens alle zwei Jahre oder bei Auffälligkeiten	– mindestens jährlich oder bei Auffälligkeiten
Bildgebung	– Hoden-Ultraschall bei Befund – Nomogramme bei[3])	– Hoden-Ultraschall bei allen Patienten – (Nomogramme bei[3])
kognitive Bewertung und oder fachliche Konsultation	– Entwicklung von Sprache, Lernfähigkeit und psychosozialem Verhalten überwachen – bei Auffälligkeiten unterstützen	– soziale Kompetenzen, Lernschwierigkeiten und psychische Probleme überwachen – bei Auffälligkeiten unterstützen
Wachstum, Körperpropor-tionen und Gewicht	– besonders auf Körperproportionen und zu hohes Gewicht/Adipositas achten – Bewertung nach Standardabweichung	– wie im Säuglings-und Kindesalter
Fruchtbarkeits-störungen	– Eltern informieren	– Patient und Eltern informieren – bei Kinderwunsch und adäquater Aufklärung kann eine Spermagewinnung und Kryokonservierung erfolgen – bei Kinderwunsch mit Azoospermie kann eine Hodenbiopsie und Kryokonservierung erfolgen
Bewertung von Vitamin D und Kalzium	– Werte prüfen und gegebenenfalls behandeln – bei Vitamin-D-Mangel den Knochen-mineralstatus prüfen	– wie im Säuglings-und Kindesalter
Bewertung von LH und Testosteron	– nur bei Vorhandensein eines Mikropenis	– einmal jährlich bei allen Patienten
Testosterontherapie	– bei einigen Fällen mit Mikropenis	– bei Hypogonadismus

Abb. 240.2 Klinefelter-Syndrom.

Zusammenfassung der wichtigsten zu testenden Parameter im Zusammenhang mit Therapieansätzen von der Kindheit bis zur Adoleszenz bei Patienten mit KS [9]. *einschließlich Beurteilung der Hoden und der Brustdrüsen.

Anamnese

- Eine KS-typische Anamnese gibt es nicht.
- Über die assoziierten Störungen, die teilweise schon im frühen Kindesalter bemerkbar werden, können sich aber Hinweise ergeben. Hierauf sollte in der Anamnese geachtet

werden.

Körperliche Untersuchung

- Die Patienten fallen durch einen eunuchalen Habitus und Störung in der Pubertätsentwicklung mit kleinen, festen Hoden (ca. bis 5ml – Orchidometermessung/ pathognomonisch), Neigung zur Gynäkomastie, hypergonadotropen Hypogonadismus und Hochwuchs auf (Abb. 240.3).
- Regelmäßige Kontrollen von Größe und Gewicht und Dokumentation in entsprechenden Diagrammen sollte erfolgen.
- Bei Verdacht auf das Vorliegen eines KS sollte einen Hodenvolumen-Nomogramm (s. [4]) angelegt werden.
- Ein offensichtlicher oder subklinischer Hypogonadismus ist ein sehr wichtiger Hinweis für ein KS.
  - Die klinischen Anzeichen von Hypogonadismus sind bei den meisten KS-Patienten vorhanden.
  - Jedoch ist umgekehrt die tatsächliche Prävalenz von KS bei Männern mit primärem oder subklinischem Hypogonadismus nicht bekannt.
- Insbesondere Fälle mit zentralem Hypogonadismus können mit kleinen Hoden, nicht obstruktiver Azoospermie oder schwerer Oligozoospermie auftreten und nicht alle von ihnen sind Kandidaten für die Karyotypanalyse [9].
- **Frühzeichen** (Abb. 240.1):
  - kleine Genitalien
  - verstärktes Längenwachstum ab der Einschulung (starke Beinlängenzunahme)
  - leicht verzögerte Sprachentwicklung
  - Konzentrationsstörungen und Lernprobleme
- **assoziierte Störungen:**
  - Antriebsarmut
  - Gynäkomastie
  - Hochwuchs
  - Hodenhochstand
  - Kontaktarmut
  - Lernschwierigkeiten
  - Motorikstörungen
  - niedriger Muskeltonus
  - Osteopenie
  - Sprachentwicklungsverzögerung
  - Testosteronmangel
  - hohe LH-/FSH-Werte
  - verzögerte Pubertät
  - ggf. Zeugungsunfähigkeit
- Es ist bekannt, dass Jungen mit KS ein erhöhtes Risiko für psychosoziale und pädagogische Probleme haben.
- Die allgemeine Intelligenz bei KS bleibt variabel erhalten und die verbalen Fähigkeiten können verringert sein.
  - Die größten Studien berichteten, dass 27–37% der Patienten mit KS eine Vorgeschichte von Hodenhochstand hatten.
  - Orchidopexie wird, wie für Nicht-KS-Kryptorchie-Jungen, im ersten Lebensjahr empfohlen.

- Ein behandelter Kryptorchismus verringert nicht die Chancen auf eine positive Spermienentnahme bei Patienten mit KS [9].

- **spätere Zeichen des Testosteronmangels:**
  - Störung der Libido und Potenz, dtl. eingeschränkte Spermiogenese, unerfüllter Kinderwunsch (bei >90% bleibt das Syndrom unerkannt), spärliche Körperbehaarung und Bartwuchs, Neigung zur Gynäkomastie, weibliche Fettverteilung, kleine Hoden (Cave: Hodenvolumen <6ml)
  - vermehrt Thrombosen, Krampfadern und Entzündungen
  - Mammakarzinomrisiko!
    - Zur Klinefelter-Gruppe gehören auch die Polysomien, bei denen Menschen z.B. einen Karyotyp XXXY oder XXXXY haben.
    - Die Differenzialdiagnose zum Pseudo-Klinefelter-Syndrom ist ggf. nötig (betrifft nur das Erwachsenenalter).

> **Merke:**
>
> Zu Beginn der pubertären Entwicklung kommt es zum Hodenwachstum. Insofern kann ein Klinefelter-Syndrom ggf. bei der J1 (12–14 Jahre) übersehen werden. Schon aus diesem Grund ist eine J2 (16–17 Jahre) sinnvoll und die Forderung danach sehr berechtigt.

> **Merke:**
>
> Als Pseudo-Klinefelter-Syndrom bezeichnet man die fehlende oder verminderte endokrine Aktivität der Hoden mit unüblicher Ausbildung bzw. Rückbildung der primären oder auch sekundären Geschlechtsmerkmale als Folge einer Sklerose der Hodenkanälchen durch die Degeneration der Leydig-Zwischenzellen. Es werden wegen eines Defekts der Leydig-Zwischenzellen der Hoden keine Hormone ausgeschüttet. Das klinische Bild und die Symptome ähneln dem Klinefelter-Syndrom.
>
> Das Pseudo-Klinefelter-Syndrom manifestiert sich im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt mit Verlust von Libido und Potenz sowie dem Fehlen von Spermien.

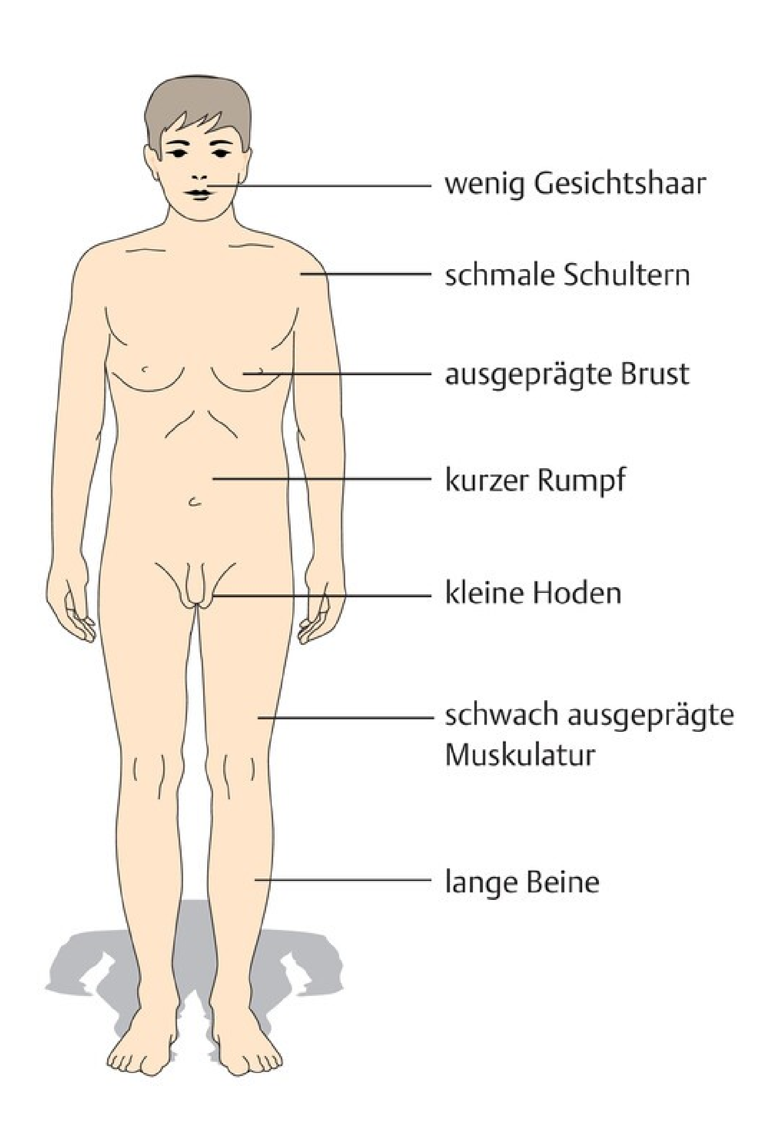


Abb. 240.3 Körperliche Merkmale des Klinefelter-Syndroms.

Labor

- Die Bestimmungen von TSH, Prolaktin, LH, FSH, Inhibin B, 24h-Urin-Kortisol, Testosteron, Östradiol sind unerlässlich.
- Zusätzlich sollte in Abhängigkeit zusätzlicher Befunde eine molekulargenetische Untersuchung stattfinden.
- Grundsätzlich sind die präpubertären Werte für Testosteron, Östradiol, FSH und LH normal, jedoch gibt es Studien, die auch auf einen niedrigen Androgenspiegel hinweisen.
- Ein subnormaler Testosteronspiegel findet sich bei ca. 50% der KS-Patienten.
- Nahezu alle Patienten haben einen erhöhten LH-Wert, was auf eine Leydig-Zell-Funktionsstörung hinweist.
- Später sind die Spiegel der Geschlechtshormone auf vorpubertärem Niveau.
- Das Knochenalter ist retardiert.
- Des Weiteren sollte zur Differenzierung von sekundärem und tertiärem Hypogonadismus ein Stimulationstest mit GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon-Test) durchgeführt werden (Cave: Vorbehandlung mit GnRH z.B. über 5d erforderlich).
- Eine Kontrolle des Vitamin-D-Spiegels und entsprechende Vitamin-D- und Kalziumsupplementierung ist angeraten.
- Je nach Mineralisationsstatus und dem Vitamin-D-Spiegel kann die Bestimmung der Knochenmineraldichte („peak bone mass“) sinnvoll sein. Es besteht bei KS das Risiko der Entwicklung einer Osteopenie/Osteoporose.
- Es gibt sehr widersprüchliche Daten über den Anstieg des Testosterons in den ersten 3 Monaten nach der Geburt (Mini-Pubertät).
  - Einige Studien zeigten niedrige Hodentestosteronspiegel bei Säuglingen mit KS.
  - Eine andere Studie berichtete über Testosteronkonzentrationen im normalen Bereich, aber signifikant niedriger als bei den Kontrollen [9].
- Eine kürzlich durchgeführte Untersuchung zeigte, dass während der Mini-Pubertät von Säuglingen mit KS die Serumspiegel von FSH und LH signifikant höher waren als in den Kontrollen ($p<0{,}05$), ebenso wie Inhibin B und Testosteron (jeweils $p<0{,}0001$ bzw. $p<0{,}005$). Es wurden keine signifikanten Unterschiede in Größe, Gewicht, Hodenvolumen und Penislänge gefunden [8].
- Der postnatale Anstieg der Sexualhormone während der sogenannten Mini-Pubertät stellt ein diagnostisches Fenster zur Beurteilung der Hypothalamus-Hypophysen-Hoden-Achse im Säuglingsalter dar und ist geeignet, schlechte Hodenfunktion und Hypogonadismus zu erkennen [9].
- **Fazit:** Unbedingt ein frühzeitiges Screening im Säuglingsalter implementieren und durchführen!

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Die Ultraschalluntersuchung des Hodens kann helfen, die Hodenentwicklung zu beurteilen, aber eine Palpation des Hodens kann ebenfalls die erforderlichen Informationen liefern (siehe [4] besonders zur Verlaufskontrolle).

Sonstige

- Die Erhaltung der Hodenfunktionen, insbesondere der Spermienproduktion, ist eng mit den deszendierenden Hoden verbunden.
- Da diese Hodenfunktionen bei KS ohnehin beeinträchtigt sind, benötigen diese Patienten so früh wie möglich hohe Aufmerksamkeit für das Management des Hodenhochstands [9].

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Molekulargenetische Diagnostik

- Die endgültige Diagnose erfolgt durch eine Chromosomenanalyse.
- In der Regel erfolgt die Diagnose leider erst nach der Pubertät. Das ist – auch wegen der verpassten Chance einer Fertilitätsverbesserung sowie der Osteoporoseprophylaxe – sehr

bedauerlich.

- Die Karyotypisierung sollte bei niedrigem Hodenvolumen (<5ml) in Betracht gezogen werden. Im Säuglings- und Kindesalter gibt es keine KS-spezifischen Symptome, Rücksprache mit Zentren ist empfohlen.
- Auch ohne einen deutlichen primären Hypogonadismus kann ein KS vorliegen.
- Abgesehen davon sollte ein KS bei nicht obstruktiver Azoospermie oder schwerer Oligozoospermie (die in mehr als einer Samenanalyse bestätigt werden muss) bedacht werden [2], [9].
- Andere mögliche Ursachen für eine nicht obstruktive Azoospermie oder eine schwere Oligospermie müssen berücksichtigt werden.

Differenzialdiagnosen

- Die Ausprägung und Symptome des Klinefelter-Syndroms sind sehr variabel.
- Das bedingt leider auch im hohen Prozentsatz eine zu späte oder sogar nie erhobene Diagnose.
- Daher sollte bei allen Patienten mit sistierendem Hodenwachstum, Infertilität, Gynäkomastie, Hochwuchs und langen Extremitäten, Entwicklungsverzögerung und Sprachentwicklungsverzögerungen sowie Lernbehinderungen an ein Klinefelter-Syndrom gedacht werden und ggf. eine Chromosomenanalyse zur Verifizierung erfolgen.
- Eine Übersicht gibt Tab. 240.1.

Tab. 240.1 Differenzialdiagnosen des Klinefelter-Syndroms [7], [9], [5].

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose in Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung u./o. Befunde	Sicherung der Diagnose
48,XXXY-Syndrom	1–9/100000	moderates intellektuelles Defizit (mittlerer IQ 50), stärker ausgeprägte genitale Hypoplasie (Mikroorchidie, Mikropenis, hypoplastisches Skrotum) und häufiger vorhandene faziale Dysmorphien	Chromosomenanalyse
46,XX testikuläre Störung der Geschlechtsentwicklung (De-la-Chapelle-Syndrom)	1–9/100000 autosomal-dominant	Der klinische Phänotyp ist variabel, mit Merkmalen, die Folgendes umfassen: normale männliche äußere bis atypische Genitalien, nicht herabgestiegene Hoden mit fehlenden Müller-Strukturen und Unfruchtbarkeit. Die Präsentation hängt von der Anwesenheit des SRY-Gens (geschlechtsbestimmende Region des Y-Chromosoms) ab. SRY-positive Fälle (80–90%) sind in der Regel ansonsten normale Männer, die sich nach der Pubertät mit Kleinwuchs, normaler Schambehaarung und Penisgröße, aber kleinen Hoden, Gynäkomastie und azoospermiebedingter Sterilität präsentieren. Es wird auch über Hodenhochstand und Hypospadie berichtet.	Chromosomenanalyse klinischen Anzeichen und endokrinen Tests, die hypergonadotrophen Hypogonadismus zeigen, sowie auf zytogenetischen oder molekularen Tests (SNP-Array), die ein XX-Genom bestätigen Fluoreszenz-Hybridisierung (FISH) oder Polymerasekettenreaktion (PCR) können das SRY-Gen nachweisen.
Kallmann-Syndrom (olfaktogenitales Syndrom)	1–9/100000 multigenetisch/ multifaktoriell	Zur Diagnose führen Hormonanalysen (Geschlechtshormone, Gonadenpeptide, Hypophysen-Gonadotropintest) und die Untersuchung des Geruchssinnes (Olfaktometrie).	Olfaktometrie

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose in Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung u./o. Befunde	Sicherung der Diagnose
Fragiles-X-Syndrom (Martin-Bell-Syndrom)	1–5/10000 X-chromosomal dominant	Die Diagnose kann nicht durch das klinische Bild gestellt werden, da die körperlichen Merkmale entweder nur milde sind oder ganz fehlen können. Aus diesem Grund wird die Diagnose bei allen Patienten mit intellektuellem Defizit oder Autismus durch genetische Testung gestellt.	genetische Testung
Marfan-Syndrom (MFS)	1–5/10000 autosomal-dominant	Zur Diagnose führen die klinischen Zeichen und die Familienanamnese, wegen der unterschiedlichen Symptomatik kann es aber schwierig sein, die Diagnose zu stellen. Als diagnostische Hilfe wurden auf der Grundlage großer und/oder kleiner klinischer Zeichen die internationalen diagnostischen Gent-Kriterien (vielfach auch Ghent-Kriterien genannt) erarbeitet.	Gent-Kriterien (s. www.medizinfo.de/stoffwechsel/marfansyndrom/gent_nosologie.shtml)

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Da die genetische Variation irreversibel ist, steht keine kausale Therapie zur Verfügung.
- Ab Beginn der Pubertät kann der bestehende Testosteronmangel durch entsprechende Hormonersatztherapie ausgeglichen werden.
- Der größte Teil der durch den Testosteronmangel hervorgerufenen Auswirkungen kann durch diese medikamentöse Behandlung mit Testosteron gemindert oder ganz vermieden werden.
- **Vorher sollte eine testikuläre Spermienextraktion (TESE) mit später zu erfolgender intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) bedacht und diskutiert werden.**
- Laut vorliegender Daten hat der Testosteronersatz bei KS-Probanden positive somatische und verhaltensbezogene Effekte.
    - Lebenslange Substitutionstherapie ist angezeigt, sobald der Serumtestosteronspiegel niedrig wird oder wenn der LH-Spiegel über dem Normalwert liegt, auch wenn der Testosteronspiegel am unteren Ende des normalen Bereichs liegt.
    - Das Alter von 11 bis 12 Jahren wurde als optimaler Zeitpunkt für eine Ersatztherapie vorgeschlagen [1]
- frühzeitige Testosterontherapie (Nebido – Depotpräparat) – lebenslang empfohlen, allerdings nicht im Kindesalter vor der Pubertät → verringerte Zeichen des Testosteronmangel-Syndroms, Osteoporosevorbeugung
- Prinzipiell sollten heutzutage Patienten mit einem KS genauso im Hinblick auf die Anlage einer Fertilitätsreserve beraten werden wie beispielsweise onkologische Jugendliche oder Erwachsene, die sich einer potentiell gonadentoxischen Therapie unterziehen müssen.
- Eine Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D sollte im Auge behalten werden.
- Das Durchschnittsalter von Brustkrebs bei Patienten mit KS liegt bei 58 Jahren, was früher ist als bei Männern mit einem 46,XY-Karyotyp (67 Jahre).
    - Angesichts der Seltenheit von männlichem Brustkrebs bleibt das absolute Risiko für Patienten mit KS jedoch gering.
    - Das berechnete kumulative Eintrittsrisiko im Alter von 75 Jahren beträgt 1% [9].

- Darüber hinaus wurde über eine erhöhte Inzidenz von extragonadaler Keimzellneoplasie bei Patienten mit KS berichtet, am häufigsten im Alter zwischen 15 und 30 Jahren [3].
  - Diese Tumoren befinden sich hauptsächlich im Mediastinum und sind in der Regel Nicht-Seminome (reife Teratome oder gemischte Tumoren).
  - Klinisch können jüngere Patienten aufgrund der hCG-Produktion eine frühreife Pubertät aufweisen, während ältere Patienten Thoraxschmerzen entwickeln [9].
- Es wird empfohlen, dass jugendliche Patienten mit KS und, wenn dies als angemessen erachtet wird, dessen Eltern Informationen über Fruchtbarkeitsprobleme erhalten.
- Eine Samenentnahme bei Jugendlichen mit KS nach sorgfältiger Information und Beurteilung des Patientenwunschs und Kryokonservierung, wenn bewegliche Spermatozoen vorhanden sind, wird empfohlen.
- Es wird vorgeschlagen, dass Jugendliche mit KS sich einer Hodenbiopsie unterziehen können sowie in ausgewählten Fällen einer Hodenspermienextraktion (TESE, TESE = testikuläre Spermienextraktion) entweder mittels multifokaler (Standard-TESE) oder Mikrodissektion-TESE (mTESE) und anschließender Spermien-Kryokonservierung [2].
- Von der Kryokonservierung von Hodengewebe und von der Entnahme spermatogonieller Stammzellen bei Kindern mit KS wird abgeraten.
  - Bisher sind diese Verfahren nicht gerechtfertigt, da es keine Methode der In-vitro-Spermatogenese gibt, aber dies kann sich in Zukunft ändern [9].
  - Eine Hodenultraschalluntersuchung während der Pubertät von Patienten mit KS und regelmäßig bei Nachsorgebesuchen wird empfohlen.
- Eine Samenanalyse und Spermien-Kryokonservierung bei allen erwachsenen Patienten mit KS und Vaterschaftswunsch wird empfohlen.
- Ebenso sollten alle Patienten mit KS und bestätigter Azoospermie sowie einem aktuellen oder mutmaßlichen zukünftigen Vaterschaftswunsch beraten werden bzgl. einer Hodenbiopsie zur Hodenspermienextraktion (TESE) entweder unter Verwendung von multifokaler (Standard-TESE) oder Mikrodissektion-TESE (mTESE) und daraus resultierender Spermien-Kryokonservierung.
- Es sollte keine Testosteronersatztherapie bei Patienten mit KS begonnen werden, wenn eine TESE geplant ist (eine schon begonnene Testosterontherapie sollte allerdings nicht unterbrochen werden) – aufgrund der möglichen Unterdrückung von Gonadotropinen und der weiteren Unterdrückung der Restspermatogenese [9].

> **Cave:**
>
> Fertilität bei Patienten mit einem Klinefelter-Syndrom (47,XXY) ist möglich. Dafür sollte VOR Behandlungsbeginn bei Eintritt in die Pubertät und kurzfristiger Hodenvoluminazunahme (Größe sistiert später!) eine testikuläre Spermienextraktion erfolgen. Nach zwischenzeitlicher Kryokonservierung erfolgt später die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) [2] [6].

Nachsorge

- Es wird die Einleitung der Testosteronsubstitution bei Patienten mit KS mit Hypogonadismus empfohlen.
- Die Testosteronsubstitution bei Patienten mit KS wird gemäß den festgelegten Richtlinien für Hypogonadismus unter Verwendung der üblicherweise vorgeschlagenen Überwachungsintervalle für die klinische Bewertung, Sicherheitsparameter (Hämatokrit, PSA) und Dosistitration empfohlen.
- Eine endokrinologische Kontrolle sollte alle 12 Monate bei erwachsenen Patienten mit KS, die keine Testosteronsubstitution erhalten, erfolgen [9].
- Es sollte bei Patienten mit KS eine Aufklärung über Lebensstil und jährliche Beurteilung von Gewicht, Taillenumfang, Blutdruck, Nüchternglukose, HbA_{1c} und Lipidprofil und die adäquate Behandlung bei allen Patienten mit KS erfolgen.
- Eine Thromboseprophylaxe vor Langzeitflügen oder Exposition gegenüber anderen Risiken bei Patienten mit KS, um das erhöhte Risiko für tiefe Venenthrombosen und/oder Lungenembolien abzuschwächen, ist zu empfehlen, ebenso wie eine Beurteilung der 12-

Kanal-EKG-QTc-Zeit mindestens einmal bei Patienten mit KS (Tab. 240.2) [9].

Merke:

Prinzipiell sollten Patienten mit einem Klinefelter-Syndrom genauso im Hinblick auf die Anlage einer Fertilitätsreserve beraten werden wie beispielsweise onkologische Patienten.

Eine frühzeitige Diagnose ist unbedingt anzustreben (leider bisher selten).

Tab. 240.2 Zusammenfassung der wichtigsten zu testenden Parameter und/oder des damit verbundenen Therapieansatzes bei Erwachsenen mit KS [9].

Zu testende Parameter	Frequenz
körperliche Untersuchung einschließlich Hoden- und Brustdrüsenuntersuchung	mindestens jährlich Ultraschall der Brustdrüsen, falls erforderlich Hodenultraschall auf individueller Basis Leitlinien für Gynäkomastie befolgen
kognitive Bewertung und oder fachliche Konsultation	selektive Fälle unterstützen, falls notwendig
metabolisches Profil	mindestens jährlich adäquate Behandlung, falls notwendig
Hormonprofil: Testosteron und LH	mindestens jährlich Testosterontherapie nur bei Vorliegen von Hypogonadismus (Leitlinien für Hypogonadismus beachten)
Bestimmung von Vitamin D und Kalzium	beim ersten Besuch und danach auf individueller Basis unterstützen bei Bedarf
Fruchtbarkeitsstörungen Information Spermagewinnung und Kryokonservierung Hodenbiopsie und Kryokonservierung	informieren, falls noch nicht geschehen, wenn dies als angemessen erachtet wird bei allen Patienten mit Kinderwunsch wenn Fruchtbarkeit bei Azoospermie erwünscht ist
Thromboseprophylaxe	vor Langzeitflügen oder der Exposition gegenüber anderen Risiken
12-Kanal-EKG-QTc-Zeit	beim ersten Besuch und danach auf individueller Basis
DXA-Analyse in der Lenden- und Oberschenkelregion und Bewertung des Frakturrisikos	beim ersten Besuch und danach auf individueller Basis bei Bedarf behandeln (Leitlinien für Osteoporose beachten)

Verlauf und Prognose

- Ab etwa der Mitte der Pubertät sistieren die Testosteron- und Insulin-like-3-Protein-Konzentrationen bei den meisten Patienten mit KS.
- Gleichzeitig steigen die FSH- und LH-Konzentrationen auf hypergonadotrope Werte an. I
- Inhibin-B-Konzentrationen steigen ebenfalls während der Pubertät an, aber nicht so stark wie erwartet, und nehmen innerhalb eines Jahres nach Beginn der Pubertät deutlich ab. Sie bleiben ab dem Ende der Pubertät bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten mit KS niedrig.
- Der physiologische pubertäre Rückgang des Serum-AMH (Anti-Müller-Hormon) tritt bei Jungen mit KS später auf als bei gesunden Jungen.
- Östradiolspiegel wurden als normal oder hoch berichtet [9].
- Eine genetische Beratung der Nachkommen ist angeraten.

Prävention

- z.Zt. noch nicht gegeben
- KS ist die häufigste Geschlechtschromosomenstörung bei Männern und bis heute unterdiagnostiziert.
- Das Syndrom betrifft Patienten mit Hypogonadismus und Unfruchtbarkeit.
- Darüber hinaus haben Männer mit KS ein höheres Risiko für kardiovaskuläre, metabolische, psychiatrische und andere Komorbiditäten.
- Es wird empfohlen, dem Patienten (bzw. dessen Eltern) nach Erhalt der Diagnose geeignete und ausgewogene Informationen und Unterstützung für verschiedene Aspekte ihres Lebens mit KS zur Verfügung zu stellen. Dabei sollte frühzeitig auch die Transition in das

Erwachsenenalter bedacht werden (→ Fertilität etc.)

- Prävention und Behandlung der mit KS verbundenen medizinischen Komplikationen und Komorbiditäten sollten so weit wie möglich standardisiert werden.

Literatur

Quellenangaben

- [1] Cabrol S, Ross JL, Fennoy I et al. Assessment of Leydig and Sertoli Cell Functions in Infants with Nonmosaic Klinefelter Syndrome: Insulin-Like Peptide 3 Levels Are Normal and Positively Correlated with LH Levels. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: E746–E753
- [2] Kliesch S, Zitzmann M, Behre HM. Fertilität bei Patienten mit einem Klinefelter-Syndrom (47,XXY). Der Urologe 2011; 50: 26–32
- [3] Kliesch S, Heidemann S, Schorpp F et al. Klinefelter-Syndrom und Krebs. J Urol Urogynäkologie 2014; 21 (4), 11–15. Im Internet: https://www.kup.at/kup/pdf/12565.pdf; Stand: 13.08.23
- [4] Joustra SD, van der Plas EM, Goede J et al. New reference charts for testicular volume in Dutch children and adolescents allow the calculation of standard deviation scores. Acta Paediatr 2015; 104: e271–e278
- [5] Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z et al. EAU Guidelines on Male Infertility (2019). Im Internet: https://uroweb.org/eau-guidelines/discontinued-topics/male-infertility#5; Stand: 13.08.2023
- [6] Rohayem J, Gromoll J. Milestones der männlichen Keimzellenentwicklung und Klinefelter-Syndrom. In: Griesinger G, Holterhus PM, Schmedemann R, Hrsg. Perspektive Fertilität. Heidelberg: biomedpark Medien; 2014
- [7] Salonia A et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology 2021. Sexual and reproductive health. Im Internet: https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2021.pdf; Stand: 08.11.2022
- [8] Spaziani M, Granato S, Liberati N et al. From mini-puberty to pre-puberty: early impairment of the hypothalamus–pituitary–gonadal axis with normal testicular function in children with non-mosaic Klinefelter syndrome. J Endocrinol Investig 2021; 44: 127–138
- [9] Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. Andrology 2021; 9: 145–167

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Christiansen P, Andersson AM, Skakkebaek NE. Longitudinal Studies of Inhibin B Levels in Boys and Young Adults with Klinefelter S. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 888–891
- [2] Zitzmann M, Rohayem J. Gonadal dysfunction and beyond: Clinical challenges in children, adolescents, and adults with 47,XXY Klinefelter syndrome. Am J Med Genet 2020; 184C: 302–312

Wichtige Internetadressen

- Selbsthilfevereinigung: www.klinefelter.de/cms

Quelle:

Stier B. Klinefelter-Syndrom. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/1ZG93NMI